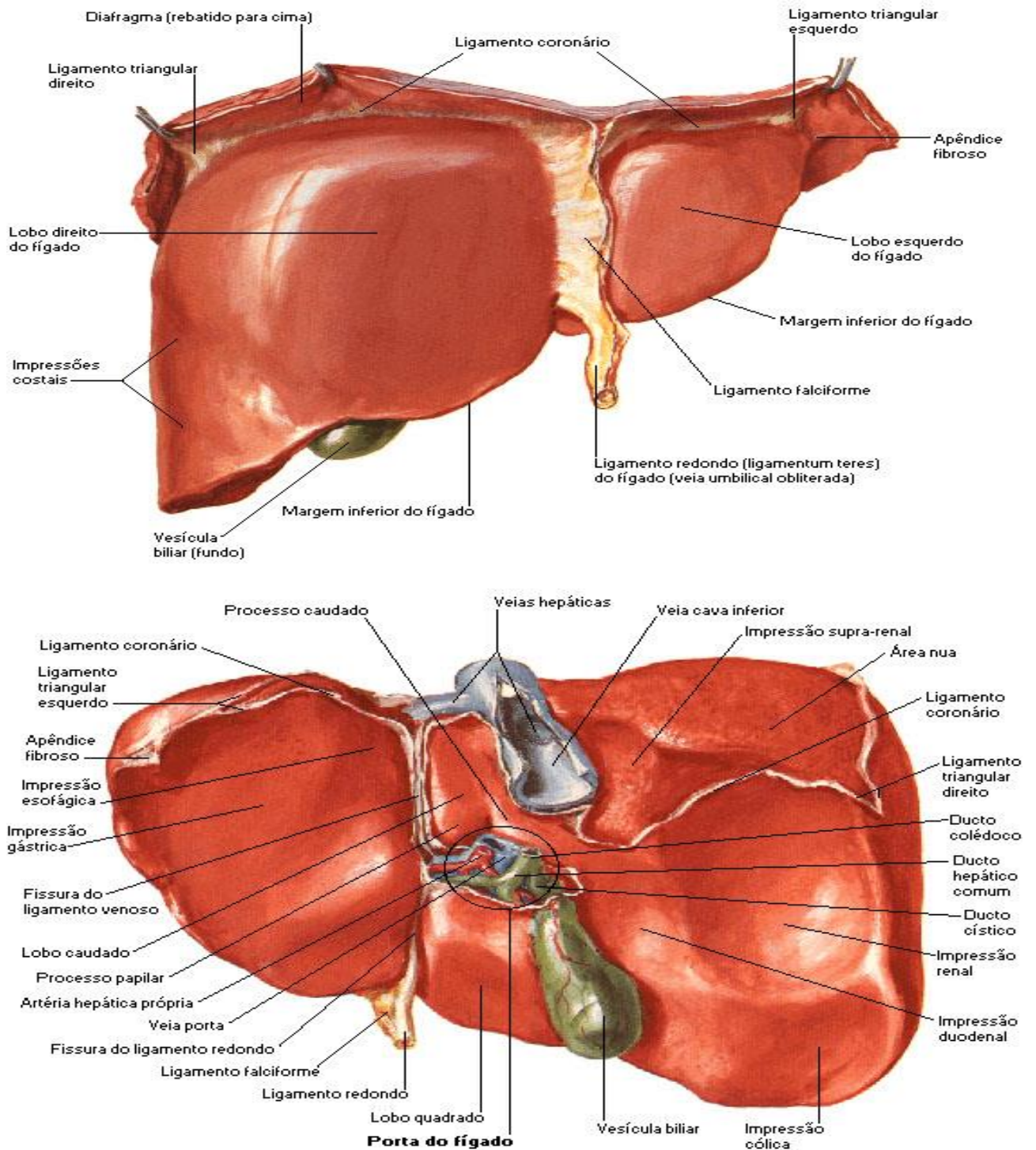
Ana Carolina Cabeça, Beatriz Tourão, Laura Paiva, Márcio Sousa, Maria Paloma, Natasha Melnik e Sérgio Cunha Jr.

MED 2 – UEPA

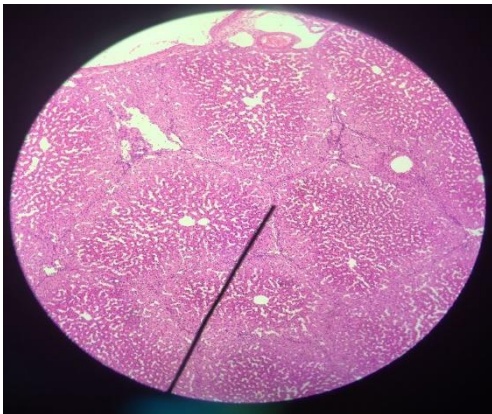
Morfofuncional – Roteiro 4

Objetivo 1 – Identificar no fígado: Localização, relações peritoneais, face diafragmática, área nua (sulco da veia cava, ligamento venoso), Face visceral, Fossa da vesícula biliar, Lig. Redondo do fígado, Porta do fígado, Margem inferior, Lobo hepático direito, Lobo hepático esquerdo, Lobo quadrado, Lobo caudado, Ducto hepático comum, Veia porta, Artéria hepática própria, Veias hepáticas, Veia cava inferior, Lig. Falciforme, Lig. Coronário, Lig. Triangular direito e triangular esquerdo. (Páginas 277 e 278, Netter)

Objetivo 2 – Descrever a estrutura histológica do fígado identificando:

a) **Lóbulo hepático**:

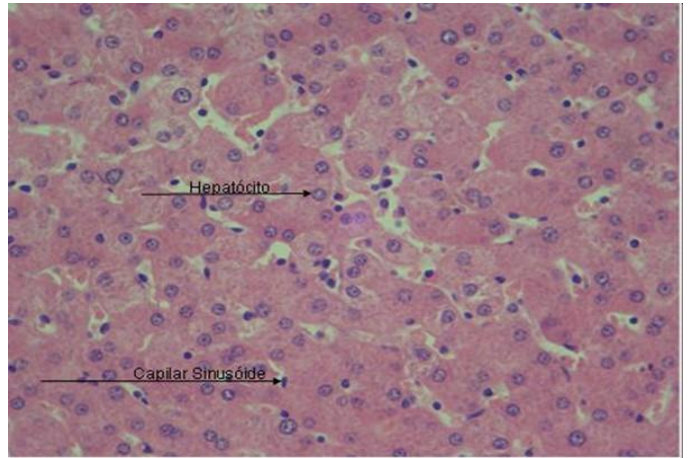
- Existem 3 maneiras de se descrever o lóbulo hepático (ver objetivo 3). O clássico, visível na micrografia abaixo, é uma pilha de placas anastomosantes de hepatócitos, separadas pelo sistema anastomosante dos sinusoides. Apresenta uma forma aproximadamente hexagonal e, na divisão entre os lóbulos, pode-se observar um tecido conjuntivo interlobular em alguns animais não humanos. No homem, a diferenciação é difícil, sendo feita a delimitação é por uma linha imaginária ligando os espaços porta circundantes a veia central.

b) Veia central:

- Vaso de parede fina que recebe o sangue dos sinusoides. Também chamada de vênula hepática terminal, pois é a veia terminal do sistema de veias do hepatócito. É denominada de veia central devido a sua posição central no lóbulo clássico do hepatócito. Característica que as distinguem são os sinusóides que penetram na parede da veia e a escassez de tecido conjuntivo circundante.

c) Capilar sinusóide hepático:

- É um epitélio endotelial descontínuo. Aparecem como áreas claras entre os cordões de células.

d) Hepatócitos:

- Na micrografia aparecem como cordões interconectados de células separados pelos sinusoides hepáticos. É a unidade funcional do lóbulo hepático. Possui núcleos esféricos que ocupam o centro da célula.

Obs: a seta do capilar está provavelmente apontando pra uma célula de kupffer, uma das células de revestimento do sinusóide. A célula de kupffer é mais corada em algumas colorações, mas a principal característica é o núcleo ovoide, ou pelo menos mais comprido e a projeção para a luz do capilar.

e) Espaço porta hepático:

- Localizado nos ângulos dos lóbulos hepáticos clássicos, caracteriza-se por um tecido conjuntivo estromal frouxo. É formado pelas tríades portais (artéria porta, veia porta e ductos bilíferos).

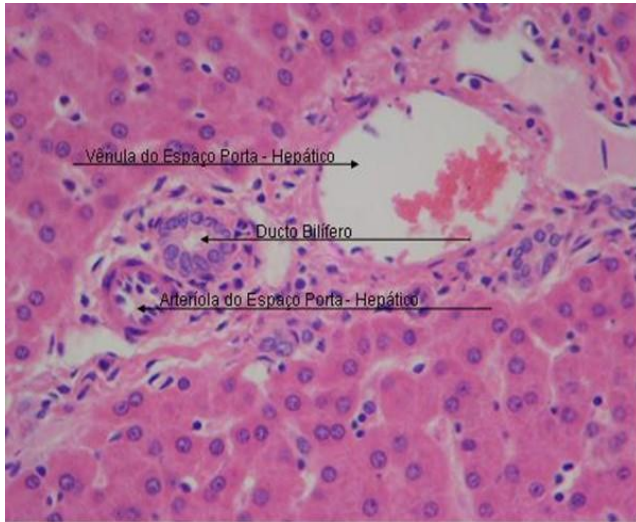
f) Arteríola do espaço porta hepático:

- Ramo da artéria hepática, que por sua vez é ramo do tronco celíaco, fornece sangue oxigenado e nutriente para os hepatócitos. A artéria tem a parede mais espessa, um diâmetro menor e tem uma relação com a veia uma vez que está dentro de um tecido conjuntivo circundante do canal.

g) Vênula do espaço porta hepático:

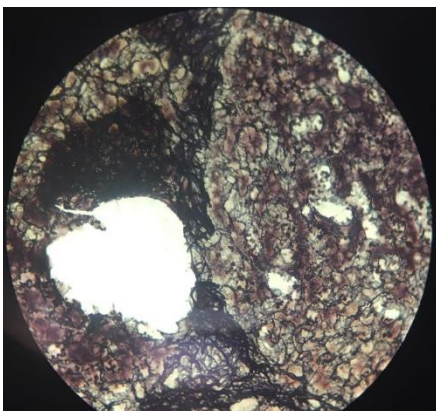
- É chamada de veia porta, uma vez que é proveniente do sistema porta, o qual carrega substâncias absorvidas no TGI para serem metabolizadas no fígado. A veia tem parede fina e um diâmetro maior.

h) Ducto bilífero:

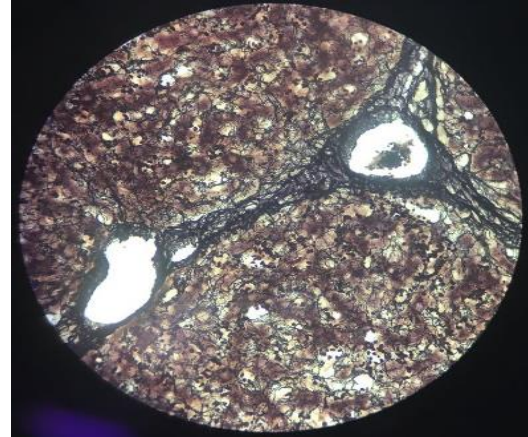
- O ducto bilífero transporta a bile produzida nos hepatócitos à vesícula biliar e ao duodeno. A principal diferença é a presença do epitélio de revestimento simples cúbico ou colunar dependendo do calibre do ducto.

i) Trama reticular da veia central do lóbulo hepático:

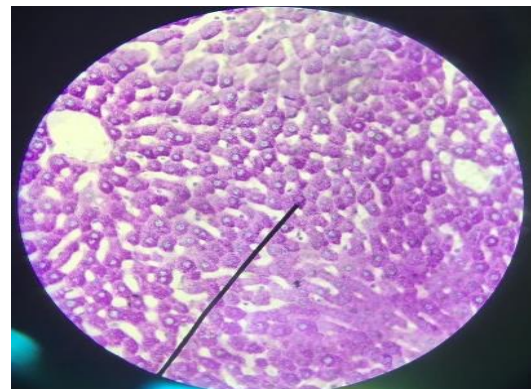
- Conjunto de fibras reticulares organizadas em volta da veia central do lóbulo hepático. Apresentam coloração preta ou marrom escura na preparação com prata.

j) Trama reticular pericapilar:

- Conjunto de fibras reticulares presentes nos sinusóide capilares. Apresentam coloração preta ou marrom escura na preparação com prata.

Observa-se a trama da veia central (à esquerda) e a pericapilar (à direita).

k) Trama reticular do espaço porta hepático:

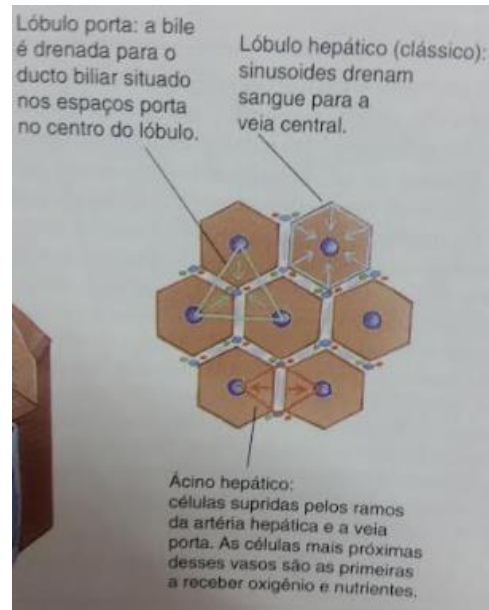
- Conjunto de fibras reticulares organizadas em volta do espaço porta hepático. Apresentam coloração preta na preparação com prata.

Obs: As fotos das lâminas são para ver em cada local específico a trama reticular. Essa de baixo (que é do roteiro) é pra ver a localização dela em todo o lóbulo. Tá meio ruinzinha de ver as fibras reticulares.

l) Glicogênio:

- Polissacarídeo de glicose armazenado no hepatócito. São pouco distinguíveis na coloração de hematoxilina-eosina, porém são bem vistos na coloração com ácido periódico-Schiff (PAS).

Ana Carolina Cabeça, Beatriz Tourão, Laura Paiva, Márcio Sousa, Maria Paloma, Natasha Melnik e Sérgio Cunha Jr.
MED 2 – UEPA
Morfofuncional – Roteiro 4

Objetivo 3 – Identificar a organização dos diferentes tipos de lóbulos hepáticos: lóbulo hepático, lóbulo portal, e ácino hepático.

- O **lóbulo hepático** clássico tem formato de hexágono. Seus hepatócitos encontram-se em placas. Em seus ápices há o espaço porta, que é formado pelo tecido conjuntivo da união de três ápices. No centro de cada lóbulo, existe uma veia central que drena o sangue dos capilares sinusóides que vem da periferia, entremeados nos hepatócitos (formando um labirinto). Essa divisão leva em conta essa drenagem de sangue até a veia central.

- O **lóbulo portal** é um triangulo formado pela união das linhas feitas entre 3 veias centrais adjacentes. O centro desse lóbulo é formado pelo espaço porta (com uma veia, uma artéria e um ducto biliar). Ele leva em consideração a drenagem de bile, que segue os caminhos da periferia do triangulo até seu centro, no ducto biliar.

- O **ácino hepático** possui a forma de um losango, formado pelas linhas de uma veia central até dois espações porta adjacentes que estão nos ápices de dois lóbulos clássicos. Existe um diâmetro menor, que é formado pelo lado do hexágono do lóbulo clássico e um diâmetro maior, formado pela linha entre as duas veias centrais. Diferente dos outros, ele leva em consideração o percurso do sangue arterial do centro do ácino até a periferia, que seria a veia central para onde ele é drenado. Nesse caso, há uma diferença entre seus hepatócitos, pois os mais da periferia recebem primeiramente os nutrientes do sangue do que aqueles mais ao centro. Em estados pós-prandiais, por exemplo, os hepatócitos da periferia são os que primeiro recebem glicose e armazenam essa energia na forma de glicogênio.

Objetivo 4 – Descrever como se dá o processo de microcirculação no fígado. (página 278, Netter)

- A parte inferior, côncava, do fígado contém a porta hepatis, através da qual a veia porta e a artéria hepática trazem sangue para o fígado e através da qual os dutos biliares drenam a bile do fígado.

- A irrigação sanguínea do fígado é dupla, pois recebe sangue oxigenado da artéria hepática esquerda e direita e sangue desoxigenado, rico em nutrientes recém absorvidos, fármacos e, possivelmente, micróbios e toxinas provenientes do trato gastrointestinal, através da veia porta. Esses vasos penetram no fígado através da porta hepatis.

- O sangue sai do fígado pelo aspecto posterior desse, por meio das veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior. A bile também deixa o fígado pela porta hepatis.

- Os espaços porta (tríades) – locais em que 3 lóbulos clássicos entram em contato um com o outro e há maior quantidade de tecido conjuntivo – contêm pequenos ramos da artéria hepática, tributários relativamente grandes da veia porta, dutos biliares interlobulares e vasos linfáticos (esses vasos e dutos acompanham o eixo longitudinal de cada lóbulo).

- Apesar de se esperar 6 espaços porta em torno de cada lóbulo clássico, geralmente encontra-se apenas 3. Ao longo de toda extensão de cada vaso dentro do espaço porta saem ramos delicados denominadas arteríolas distribuidoras, que se distribuem nos espaços porta vizinhos. Há também as arteríolas de entrada, as quais saem das arteríolas distribuidoras. As veias também se apresentam em veias distribuidoras (maiores) e vênulas de entrada (menores). Os dutos biliares interlobulares são vascularizados pelo plexo capilar peribiliar.

- A veia central, localizada no meio de cada lóbulo clássico, é o ramo inicial da veia hepática. Os hepatócitos irradiam, formando placas fenestradas anastomosantes que são separadas umas das outras por grandes espaços vasculares denominados sinusóides hepáticos. As arteríolas e vênulas de entrada e os ramos do plexo capilar peribiliar unem-se aos sinusóides hepáticos. Quando o sangue chega aos sinusóides seu fluxo reduz consideravelmente e ele é filtrado lentamente e dirige-se para a veia central.

- A veia central de cada lóbulo recebe sangue de todos os sinusóides desse lóbulo e seu diâmetro diminui ao avançar por esta estrutura. Ao sair do lóbulo, numerosas veias centrais desembocam em uma única veia sublobular; essas se unem formando as veias coletoras, as quais formam as veias hepáticas direita e esquerda.

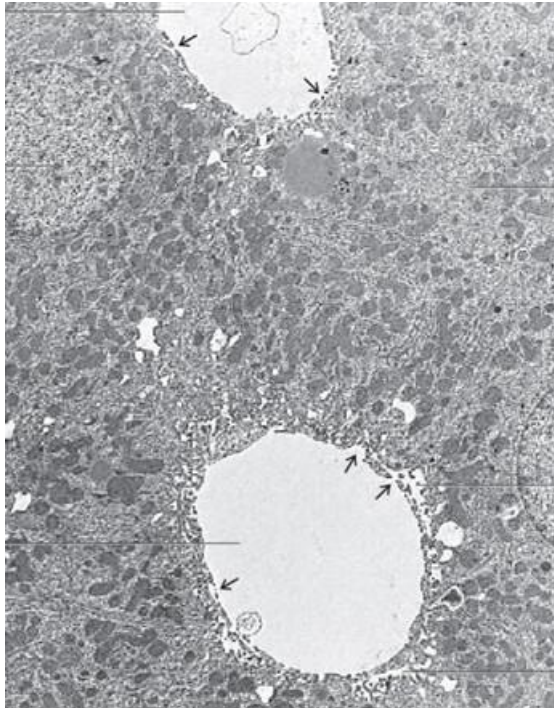
Objetivo 5 – Descrever a ultra-estrutura do fígado, identificando a ultra-estrutura do hepatócito, espaço de Disse, células de Ito, com suas relações fisiológicas.

✓ Hepatócito:

- Células poligonais grandes com núcleos grandes e esféricos localizados no centro da célula. Apresentam citoplasma acidófilico com regiões basofílicas que apresentam retículo endoplasmático rugoso e ribossomos livres. Apresentam grandes quantidades de mitocôndrias, demonstradas por histoquímica enzimática; até 800 a 1.000 dentro de um hepatócito. Grande número de peroxissomos, demonstrados por imunocitoquímica, vários complexos de golgis pequenos, depósitos de glicogênios visualizados com coloração PAS e gotículas lipídicas de vários tamanhos vista com coloração de azul de toluidina.

Hepatócito. Note as organelas espalhadas pelo citoplasma, principalmente mitocôndrias e RE e o núcleo no centro.

✓ Espaço de disse:

- É o local de troca de material entre o sangue e as células hepáticas. Situa-se entre as superfícies basais dos hepatócitos e as superfícies basais das células do endotélio capilar e das células de kupffer que revestem os sinusoides. Nesse espaço encontram-se

Setas apontando pro espaço de Disse.

pequenas microvilosidades dos hepatócitos que tem como função aumentar a área de contato, promovendo melhor absorção de substâncias.

✓ Células de Ito:

- Também chamada de célula estrelada hepática. São células de origem mesenquimal que armazenam principalmente vitamina A na forma de ésteres de retinil dentro de gotículas lipídicas. Em condições patológicas elas se diferenciam em miofibroblastos.

Objetivo 6 – Descrever a fisiopatologia da hepatopatia crônica alcoólica.

✓ ***Esteatose hepática (Fígado Gorduroso):***

- Mesmo após uma ingestão moderada de álcool, gotículas lipídicas **microvesiculares** se acumulam nos hepatócitos. Com a ingestão crônica de álcool, os lipídeos se acumulam, criando glóbulos **macrovesiculares** grandes e claros, que comprimem e deslocam o núcleo do hepatócito para a periferia da célula. Macroscopicamente, o fígado gorduroso do alcoolismo crônico e um órgão grande e mole que e amarelo e untuoso. Embora exista pouca ou nenhuma fibrose no início, com a ingestão continuada de álcool, um tecido fibroso se desenvolve ao redor das veias hepáticas terminais, estendendo-se para os sinusoides adjacentes. **A alteração gordurosa é completamente reversível**, **se houver abstinência da ingestão de álcool subsequente.**

a) Quais drogas ou toxinas podem provocar esteatose hepática?

(Link de um site com lâminas de histologia que podem esclarecer de forma mais didática alguns pontos:https://www.ufrgs.br/patologiageral/tag/esteatose-hepatica/)

- Exemplos de agentes associados: Etanol, metotrexato, corticosteroides, nutrição parenteral total.

b) De que maneira o consumo excessivo de álcool provoca o acúmulo de lipídeos dentro do hepatócito, característica da esteatose hepática?

- A alta proporção de NADH/NAD+ formada a partir de etanol inibe a oxidação de ácidos graxos, os quais se acumulam no fígado. Esses ácidos graxos são reesterificados em triacilgliceróis por combinarem-se com glicerol 3-P. O aumento da proporção de NADH/NAD+ eleva a disponibilidade de glicerol 3-P por promover sua síntese a partir de intermediários da glicólise.

- Os triacilgliceróis são incorporados dentro de VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade), que se acumula no fígado e passa para o sangue, resultando em hiperlipidemia induzida por etanol.

- O consumo crônico acentua bastante o desenvolvimento de fígado gorduroso. A reesterificação de ácidos graxos a triacilgliceróis por acil-CoA-transferases no RE é acentuada. Como as transferases são

enzimas microssomais, elas são induzidas pelo consumo de etanol no momento em que o MEOS é induzido. O resultado é um fígado gorduroso (esteatose hepática).

- A fonte de ácido graxo pode ser a gordura da dieta, a síntese de ácidos graxos no fígado ou a liberação de ácidos graxos dos estoques dos tecidos adiposos. A lipólise de tecido adiposo aumenta após o consumo de etanol, possivelmente devido à liberação de epinefrina.

c) Como se apresenta macroscopicamente o fígado de um paciente com esteatose hepática?

- Macroscopicamente, o fígado gorduroso de um alcoolista crônico é um órgão de caráter GRANDE E MOLE, podendo pesar entre 4 a 6 kg.

- Por conta do acúmulo de células gordurosas na região hepática, o fígado demonstra-se num aspecto amarelado.

- A marcação lobular desaparece, possuindo abaulamento em suas bordas e superfície externa brilhante.

d) Como se apresenta microscopicamente o fígado de um paciente com esteatose hepática?

- Microscopicamente, gotículas lipídicas microvesiculares se acumulam nos hepatócitos e, a partir de maior ingestão alcoólica, há a criação de glóbulos macrovesiculares grandes e claros.

- Esses glóbulos são responsáveis por comprimir os núcleos dos hepatócitos, empurrando-os para a periferia da célula.

- Em alguns casos, o acúmulo pode ser grande ao ponto de causar a ruptura celular, formando os “cistos gordurosos”.

Objetivo 7 – Identificar as estruturas da vesícula biliar, localização e função relacionado a digestão.

- A bile é um saco piriforme e localiza-se em uma depressão na face inferior do fígado. Mede entre 7 e 10cm de comprimento e, normalmente, projeta-se sobre a margem anteroinferior do fígado (Tortora imagem 24.14a – pág 951).

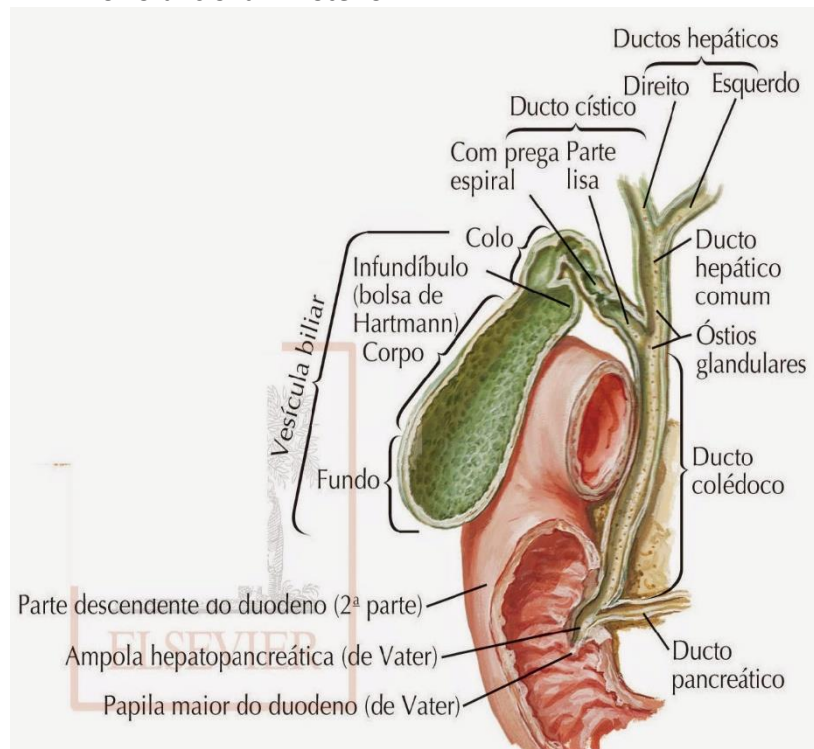
- A bile tem 2 funções inportantes. Primeiro, tem papel importante na digestão de gorduras devido aos ácidos biliares – sais de sódio e potássio. Eles exercem a emulsificação, a decomposição de grandes glóbulos de lipídios em

menores, para facilitar a ação da lipase pancreática; além disso, auxiliam a absorção de lipídios após sua dissolução. Segundo, serve como meio de excreção de diversos produtos do sangue, especialmente a bilirrubina - produto final da destruição da hemoglobina - e o colesterol em excesso.

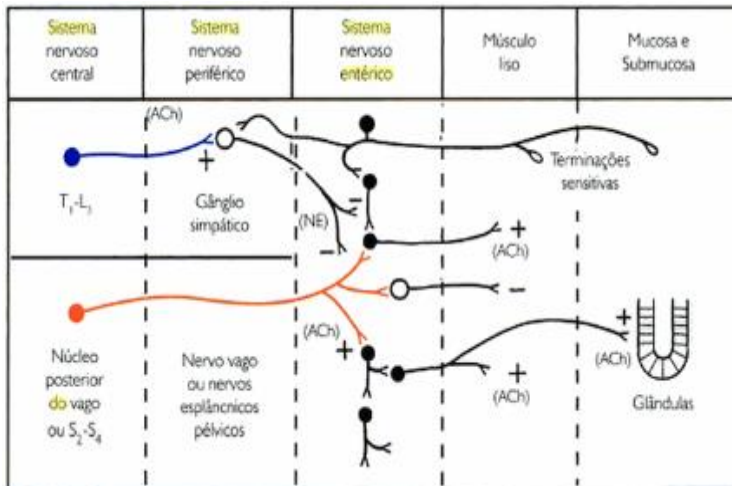
Objetivo 8 – Descrever a organização dos plexos submucoso e mioentérico e suas funções, principalmente o papel do plexo mioentérico no peristaltismo.

- O sistema digestório e formado pelo plexo submucoso, com suas fibras na camada da submucosa, e pelo plexo mioentérico que fica na muscular externa.

- A contração muscular do trato é controlada e realizada por esses plexos nervosos. Eles são formados por agregados de neurônios multipolares viscerais, que formam pequenos gânglios parassimpáticos. Uma rede rica em fibras pré e pós-ganglionares do SNA e algumas fibras sensoriais viscerais possibilitam a comunicação entre esses gânglios.

- Nos intestinos, área de grande motilidade, a inervação contém componentes extrínsecos e intrínsecos. Entre os **intrínsecos**, estão os dois plexos já citados. Eles contêm alguns neurônios sensoriais que recebem informações do epitélio e da camada muscular, registrando o componente do conteúdo intestinal (quimiorreceptores) e a extensão da parede (mecanorreceptores). Os seus neurônios efetores inervam a muscular e as células secretoras.

- Essa inervação intrínseca é responsável pela contração independente do componente extrínseco. O componente **extrínseco** é formado pelo SNA, por fibras colinérgicas parassimpáticas (estimulam contração) e por fibras adrenérgicas simpáticas (deprimem a contração).

- O SN entérico pode ser ou não ganglionar. Entre os ganglionares estão esses dois plexos. O mioentérico percorre todo o trato e pode variar, possui gânglios pequenos, de 2 a dezenas de

neurônios, que se interligam com o outro plexo. Isso poupa espaço e, por meio da parte não ganglionar, liga esse SN ao SCN.

As fibras aferentes que se dirigem ao sistema nervoso entérico são de dois tipos. Os axônios colinérgicos de neurônios parassimpáticos pré-ganglionares terminam nos dendritos e corpos celulares de interneurônios e de neurônios que inervam músculo liso e glândulas. Os axônios noradrenérgicos de neurônios simpáticos terminam com sinapses axoaxonais nas fibras parassimpáticas e nas fibras intrínsecas. Acredita-se que sejam responsáveis por mediar inibição pré-sináptica dos neurônios colinérgicos que estimulam a contração da musculatura e a secreção glandular.

Objetivo 9 – Descrever a fisiopatologia da gastrite aguda e seus aspectos morfológicos.

a) Quais as principais causas da gastrite aguda?

- Medicamentos, infecções e estresse físico (uso abusivo de álcool) ou psíquico podem levar à uma gastrite aguda.

- Ácido acetilsalicílico (aspirina, AAS), anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, bebidas alcoólicas e a ingestão acidental ou suicida de certas substâncias corrosivas são exemplos de agentes agressores.
- Alimentos contaminados por germes, como bactérias, vírus, ou por suas toxinas são causa frequente de inflamação aguda do estômago, como parte de uma infecção, genericamente conhecida como gastroenterite aguda.
- Situação bastante conhecida é a hemorragia digestiva superior aguda, com vômitos e evacuações com sangue.
- A hemorragia digestiva pode ocorrer como complicação de situações graves como o estresse pela longa permanência dos doentes em UTI (Unidade de Tratamento Intensivo), em períodos pós-operatórios, em pacientes com queimaduras em extensas áreas do corpo, em poli traumatizados ou em pacientes com infecção generalizada (chamada de septicemia).

b) Quais os mecanismos associados a perda da proteção gástrica e desenvolvimento da gastrite aguda?

- A gastrite aguda ocorre quando um ou mais mecanismos de proteção da mucosa gástrica do ambiente ácido estão sobrecarregados ou deficientes.

- A patogenia dessa doença pode ser devido a produção aumentada de ácidos com difusão retrógrada, diminuindo a produção de bicarbonato e mucina, ou pelo dano direto a mucosa.

c) Qual a expressão morfológica macroscópica da gastrite aguda observada em uma endoscopia?

- No geral, as gastrites agudas apresentam erosão, hiperemia e leves edemas.

- Gastrite Aguda por Helicobacter pylori: anormalidades variáveis, desde pequeno

enentema até erosões, ulceras ou mesmo lesões pseudotumorais. Na maioria dos pacientes, as lesões se concentram no antro, podendo, às vezes comprometer o corpo gástrico.

- Úlceras agudas: redondas, com menos de 1cm de diâmetro, base corada de marrom a preto pela digestão ácida do sangue extravasado e pode estar associada a inflamação transmural (em vários pontos da parede do órgão) e serosite local. São encontradas em qualquer parte do estômago. Pregas do estômago continuam normais e margens e base da úlcera de estresse não são endurecidas. É mais frequente a ocorrência de várias úlceras simultâneas.

- Lesão aguda da mucosa gastroduodenal associada ao uso de AINEs: eritema, erosões, hemorragias da mucosa e úlceras.

d) Qual a expressão morfológica microscópica da gastrite aguda observada em uma biopsia gástrica?

- Lâmina própria com edema moderado e congestão vascular leve.

- Células epiteliais intactas.

- Infiltrado neutrófilo no epitélio ou nas glândulas mucosas, indicando inflamação ativa.

- Danos mucosos mais graves = erosões e hemorragia.

- As erosões são acompanhas por um filtrado neurtrofílico na mucosa e exsudato purulento contendo fibrina no lúmen.

- Se houver hemorragia, pontos escuros aparecem na mucosa anteriormente hiperêmica.

- Gastrite hemorrágica/erosiva aguda: erosão e hemorragia simultâneas contém mucosa adjacente normal. Ao se aprofundar, a erosão pode progredir para úlcera. Dependendo da duração da ulceração, pode haver espalhamento de sangue na mucosa e submucosa e algumas reações inflamatórias. Não há cicatrizações, nem espessamento dos vasos que caracterizam as úlceras pépticas crônicas.